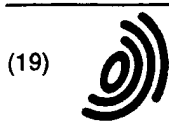


16



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 775 698 A1

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
28.05.1997 Patentblatt 1997/22

(51) Int Cl.⁶: C07D 251/24, A61K 7/42,
C07D 251/22, C07D 403/04,
C07F 7/08

(21) Anmeldenummer: 96810796.1

(22) Anmeldetag: 14.11.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL

(30) Priorität: 23.11.1995 DE 19543730

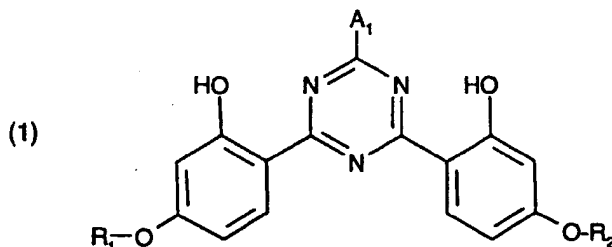
(71) Anmelder: Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.
4057 Basel (CH)

(72) Erfinder:
• Hüglin, Dietmar
79104 Freiburg (DE)

- Borsos, Elek
4127 Birsfelden (CH)
- Luther, Helmut
79639 Grenzach-Wyhlen (DE)
- Herzog, Bernd
79639 Grenzach-Wyhlen (DE)
- Bachmann, Frank
79106 Freiburg (DE)

(54) Bis-Resorciny-Triazine als UV-Absorber

(57) Beschrieben werden Bis-Resorciny-Triazine der Formel



Die erfindungsgemässen Verbindungen eignen sich insbesondere als Sonnenschutzmittel in kosmetischen, pharmazeutischen und veterinärmedizinischen Präparaten.

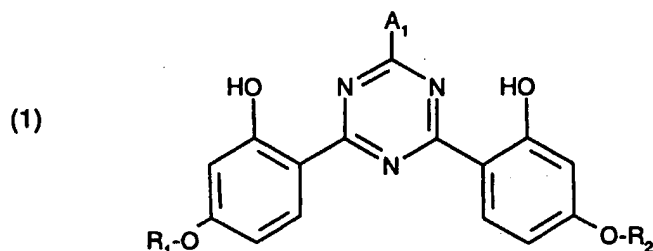
EP 0 775 698 A1

EP 0 775 698 A1

Beschreibung

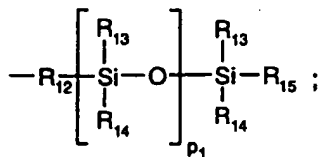
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bis-Resorciny-Triazine, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie die Verwendung von ausgewählten Bis-Resorciny-Triazinen für kosmetische Mittel.

Die neuen Bis-Resorciny-Triazine entsprechen der Formel

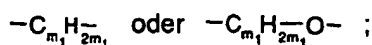


worin

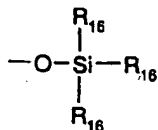
R_1 und R_2 , unabhängig voneinander, C_3 - C_{18} -Alkyl; C_2 - C_{18} -Alkenyl; einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-\text{T}_1$; oder R_1 und R_2 einen Rest der Formel (4a)



R_{12} die direkte Bindung; einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_4 -Alkylrest oder einen Rest der Formel

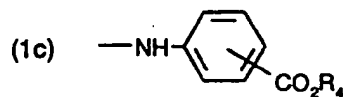
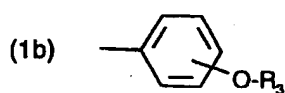


R_{13} , R_{14} und R_{15} , unabhängig voneinander, C_1 - C_{18} -Alkyl; C_1 - C_{18} -Alkoxy oder einen Rest der Formel



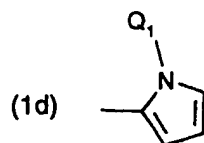
R_{16} C_1 - C_5 -Alkyl;
 m_1 und m_3 , unabhängig voneinander, 1 bis 4;
 p_1 0 oder eine Zahl von 1 bis 5;

A_1 einen Rest der Formel

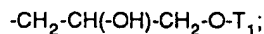


EP 0 775 698 A1

oder der Formel



R_3 Wasserstoff; C_1 - C_{10} -Alkyl, $-(CH_2CHR_5-O)_{n_1}-R_4$; oder einen Rest der Formel



R_4 Wasserstoff; M; C_1 - C_5 -Alkyl; oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_{m_2}-O-T_1$;

R_5 Wasserstoff; oder Methyl;

T_1 Wasserstoff; oder C_1 - C_8 -Alkyl;

Q_1 C_1 - C_{18} -Alkyl;

M ein Metallkation;

m_2 1 bis 4; und

n_1 1-16;

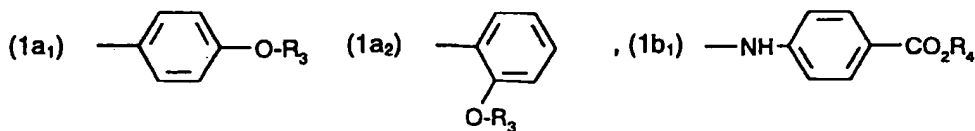
bedeuten.

C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_{10} -Alkyl, bzw C_3 - C_{18} -Alkyl sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl oder tert. Amyl, Heptyl, Octyl, Isooctyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl oder Octadecyl.

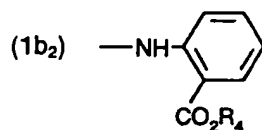
C_2 - C_{18} -Alkenyl bedeutet z.B. Allyl, Methallyl, Isopropenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, Isobutenyl, n-Penta-2,4-dienyl, 3-Methyl-but-2-enyl, n-Oct-2-enyl, n-Dodec-2-enyl, iso-Dodecenyl, n-Dodec-2-enyl oder n-Octadec-4-enyl.

Bevorzugt sind Bis-Resorciny-Verbindungen der Formel (1), worin

A_1 einen Rest der Formel



oder



bedeutet.

R_3 und R_4 haben dabei die in den Formeln (1a) und (1b) angegebenen Bedeutung.

Wichtige erfindungsgemässe Bis-Resorciny-Verbindungen entsprechen der Formel

5



35

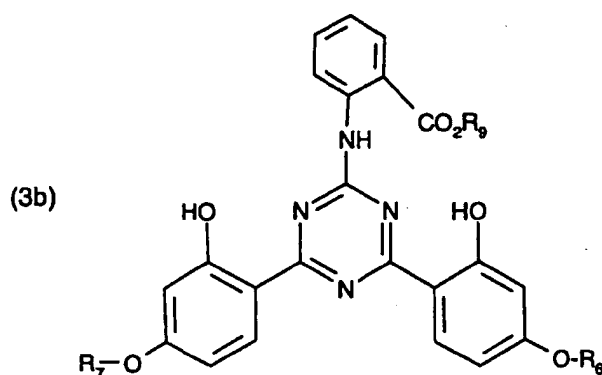


45

50

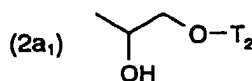
55

EP 0 775 698 A1

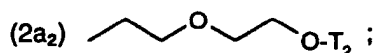


worin

R_6 und R_7 , unabhängig voneinander, C_3 - C_{18} -Alkyl; oder $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$;
 R_8 C_1 - C_{10} -Alkyl oder einen Rest der Formel



oder der Formel



R_9 Wasserstoff; M; C_1 - C_5 -Alkyl; oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_m-O-T_2$;
 T_1 und T_2 , unabhängig voneinander, Wasserstoff; oder C_1 - C_5 -Alkyl; und
 m 1 bis 4;

bedeuten.

Im Vordergrund des Interesses stehen Verbindungen der Formel (2a) und (2b), worin

R_6 und R_7 , unabhängig voneinander, C_3 - C_{18} -Alkyl; oder $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$;
 R_8 C_1 - C_{10} -Alkyl;

sowie Verbindungen der Formel (3a) und (3b), worin

R_6 und R_7 , unabhängig voneinander, C_3 - C_{18} -Alkyl oder $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$; und
 T_1 Wasserstoff; oder C_1 - C_5 -Alkyl;

bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind dabei solche Triazinverbindungen der Formel (2) oder (3), bei denen R_6 und R_7 die gleiche Bedeutung haben.

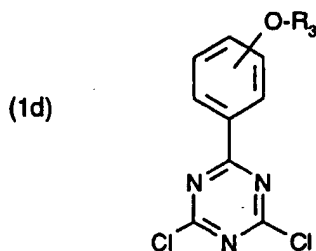
Als Beispiele für Verbindungen der Formel (1) seien genannt:

- 2-(4'-Methoxyphenyl)-4,6-bis(2'-hydroxy-4'-n-octyloxyphenyl)-1,3,5-triazin;
- 2,4-Bis-[[4-(3-(2-propyloxy)-2-hydroxy-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin;
- 2,4-Bis-[[4-(2-ethyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-[4-(2-methoxyethyl-carboxyl)-phenyl-amino]-1,3,5-triazin;
- 2,4-Bis-[[4-(tris(trimethylsiloxy-silyl)propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin;
- 2,4-Bis-[[4-(2'-methylpropenyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin;
- 2,4-Bis-[[4-(1',1',1',3',5',5',5'-Heptamethyltrisilyl-2"-methyl-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin;
- 2,4-Bis-[[4-(3-(2-propyloxy)-2-hydroxy-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-[4-ethylcarboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin; oder

EP 0 775 698 A1

2,4-Bis[[4-(2-ethyl-hexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(1-methylpyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin.

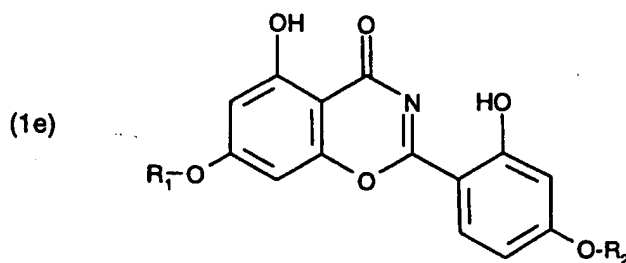
Die neuen Bis-Resorciny-Triazine lassen sich auf verschiedene Art und Weise herstellen. Beispielsweise lassen sich die Verbindungen der Formel (1), wenn A_1 einen Rest der Formel (1a) und R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung haben, in einer dreistufigen Reaktion, ausgehend von Cyanurchlorid, herstellen. Man setzt dabei die entsprechende Phenylmagnesiumbromidverbindung in einer Grignardreaktion mit Cyanurchlorid zur Dichlortriazinverbindung der Formel



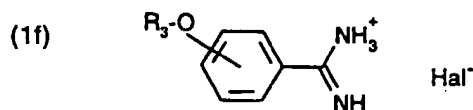
um. Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenstufe sind bekannt und z.B. in der EP-A-0,577,559 beschrieben. Anschliessend werden die beiden Resorcingruppen in allgemein bekannter Weise durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, eingeführt. In der dritten Stufe erfolgt die Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen, je nach Bedeutung der Reste R_1 und R_2 , durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylether. Ausführliche Angaben dazu können den Herstellungsbeispielen entnommen werden.

Die Dichlortriazin-Zwischenstufe der Formel (1d) ist auch ohne Einsatz von Grignard-Reagenzien durch Ringschlussreaktion zugänglich. Dazu wird das entsprechend substituierte Benzonitril mit Dicyandiamid zum 6-Aryl-1,3,5-triazin-2,4-dion umgesetzt, welches mit Thionylchlorid in das Chlorderivat der Formel (1d) übergeführt wird. Alternativ dazu ist die Verbindung der Formel (1d) auch durch Reaktion der entsprechend substituierten N,N-Dimethylcarbonsäureamide mit Phosphoroxychlorid und N-Cyan-chlorformamidin zugänglich. Diese Reaktionen sind bereits bekannt und z.B. in Dyes and Pigments 7, 419-443 (1986) beschrieben.

Verbindungen der Formel (1), worin A_1 einen Rest der Formel (1a) bedeutet, lassen sich weiterhin durch Umsetzung von phenylsubstituierten Benzoxazin-4-onen der Formel



mit Benzamidinverbindungen der Formel



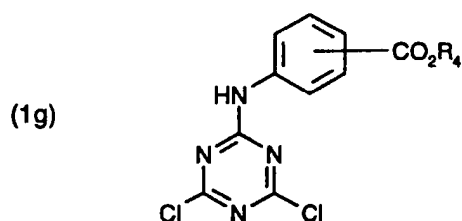
erhalten, wobei R_1 , R_2 und R_3 die angegebene Bedeutung haben. Die Herstellung solcher Benzoxazinon-Zwischenstufen und die Umsetzung mit Amidinen sind in Helv.Chim.Acta 55, 1566-1595 (1972) beschrieben.

Bedeutet in Formel (1) A_1 einen Rest der Formel (1b) und haben R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung, lassen sich die erfindungsgemässen Bis-Resorciny-Triazine z.B. in einer dreistufigen Reaktion, ausgehend von Cyanurchlorid, herstellen. Man setzt dabei den entsprechenden Aminobenzoessäureester mit Cyanurchlorid zur Dichlortriazinverbin-

EP 0 775 698 A1

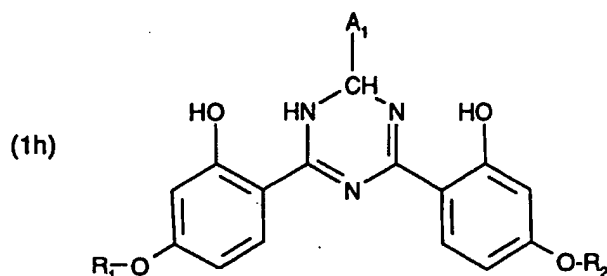
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

ung der Formel



um. Anschliessend werden die beiden Resorcingruppen in allgemein bekannter Weise durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, eingeführt. Diese Reaktionen sind beispielsweise in der EP-A-165,608 beschrieben. Schliesslich erfolgt die Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen, je nach Bedeutung der Reste R_1 und R_2 , durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern. Detaillierte Angaben dazu können den Synthesebeispielen entnommen werden.

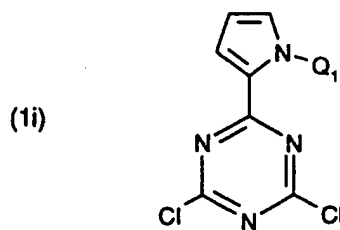
Weiterhin können die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (1) durch Dehydrierung einer Dihydrotriazinverbindung der Formel



hergestellt werden. R_1 , R_2 und A_1 haben dabei die in Formel (1) angegebene Bedeutung.

Als Dehydrierungsmittel wird in der Regel Chloranil eingesetzt. Die Dehydrierung von Dihydrotriazinverbindungen zu 1,3,5-Triazinen mit Hilfe von Chloranil ist z.B. aus der Khim. Geteritsikl. Soedin. (2), S. 350-353 (1969) bekannt.

Verbindungen der Formel (1), worin A_1 einen Rest der Formel (1c) und R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung haben, lassen sich z.B. in einer dreistufigen Reaktion, ausgehend von Cyanurchlorid, herstellen. Dabei setzt man das entsprechende N-Alkyl-Pyrrol mit Cyanurchlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion selektiv zur Dichlortriazinverbindung der Formel



um. Q_1 hat dabei die in Formel (1) angegebene Bedeutung.

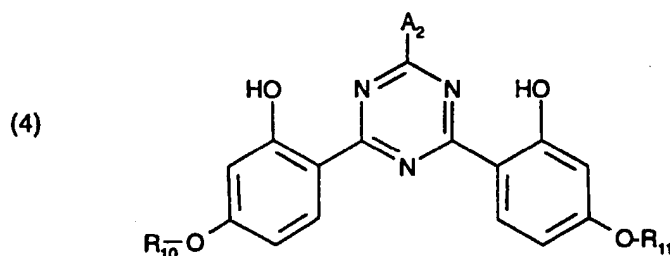
Anschliessend werden die beiden Resorcingruppen in allgemein bekannter Weise durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, eingeführt. Diese Reaktionen sind z. B. in der EP-A-165,608 beschrieben. Die Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen erfolgt durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern. Detaillierte Angaben dazu können den Synthesebeispielen entnommen werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (1) sowie weitere, aus dem Stand der Technik bekannte ausgewählte Bis-Resorciny-Triazinverbindungen eignen sich insbesondere als UV-Filter, d.h. zum Schützen von ultravio-

EP 0 775 698 A1

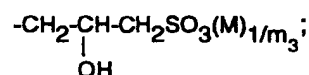
lett empfindlichen organischen Materialien, insbesondere der Haut und Haare von Menschen und Tieren vor der schädigenden Einwirkung von UV-Strahlung. Diese Verbindungen eignen sich daher als Lichtschutzmittel in kosmetischen, pharmazeutischen und veterinärmedizinischen Präparaten. Diese Verbindungen können sowohl gelöst als auch im mikronisierten Zustand verwendet werden.

5 Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet daher ein kosmetisches Präparat, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel

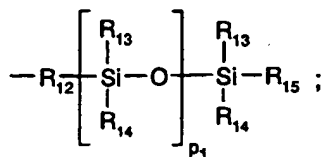


worin

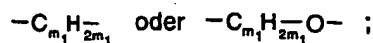
R_{10} und R_{11} , unabhängig voneinander, Wasserstoff; C_1 - C_{18} -Alkyl; C_2 - C_{18} -Alkenyl; einen Rest der Formel



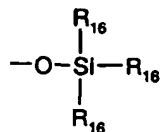
einen Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{T}_1$; oder einen Rest der Formel (4a)



R_{12} die direkte Bindung; geradkettiger oder verzweigter C_1 - C_4 -Alkylrest oder ein Rest der Formel



R_{13} , R_{14} und R_{15} , unabhängig voneinander, C_1 - C_{18} -Alkyl; C_1 - C_{18} -Alkoxy oder einen Rest der Formel



R_{16} C_1 - C_5 -Alkyl;

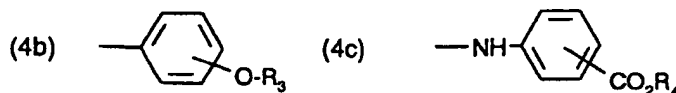
m_1 und m_3 unabhängig voneinander, 1 bis 4;

p_1 0 oder eine Zahl von 1 bis 5;

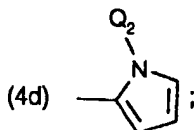
T_1 Wasserstoff; oder C_1 - C_8 -Alkyl;

A_2 einen Rest der Formel

EP 0 775 698 A1

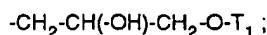


oder der Formel



worin

R₃ Wasserstoff; C₁-C₁₀-Alkyl, -(CH₂CHR₅-O)_n-R₄, oder einen Rest der Formel



R₄ Wasserstoff; M; C₁-C₅-Alkyl; oder einen Rest der Formel -(CH₂)_{m₂}-O-T₂ ;

R₅ Wasserstoff oder Methyl;

T₁ und T₂, unabhängig voneinander, Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl;

Q₂ C₁-C₁₈-Alkyl;

M ein Metallkation;

m₂ 1 oder 2;

und

n 1-16;

bedeuten,

sowie kosmetisch verträgliche Träger- oder Hilfsstoffe.

Für die kosmetische Verwendung haben die erfindungsgemässen Lichtschutzmittel gewöhnlich eine mittlere Partikelgrösse im Bereich von 0,02 bis 2, vorzugsweise 0,05 bis 1,5, und ganz besonders von 0,1 bis 1,0 µ. Die unlöslichen erfindungsgemässen UV-Absorber können durch übliche Methoden, z.B. Mahlen mit z.B. einer Düsen-, Kugel-, Vibrations- oder Hammermühle auf die gewünschte Partikelgrösse gebracht werden. Vorzugsweise wird das Mahlen in Anwesenheit von 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf den UV-Absorber, einer Mahlhilfe wie z. B. eines alkylierten Vinylpyrrolidon-Polymers, eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers, eines Acylglutamates oder insbesondere eines Phospholipids durchgeführt.

Die kosmetischen Zusammensetzungen können neben den erfindungsgemässen UV-Absorbern auch noch einen oder mehrere weitere UV-Schutzstoffe, wie z.B. Triazine, Oxanilide, Triazole oder Vinylgruppen enthaltende Amide oder Zimtsäureamide enthalten. Solche Schutzstoffe sind z.B. in der GB-A-2,286,774 beschrieben oder auch aus Cosmetics & Toiletries (107), 50ff (1992) bekannt.

Die erfindungsgemässen kosmetische Zusammensetzungen enthalten 0,1 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, eines UV-Absorbers oder eines Gemisches aus UV-Absorbern und einen kosmetisch verträglichen Hilfsstoff.

Die Herstellung der kosmetischen Zusammensetzungen kann durch physikalisches Mischen des oder der UV-Absorber mit dem Hilfsstoff durch gewöhnliche Methoden, wie z.B. durch einfaches Zusammenrühren der Einzelkomponenten erfolgen.

Die erfindungsgemässen kosmetischen Zusammensetzungen können als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als Öl-in-Alkohol-Lotion, als vesikuläre Dispersion eines ionischen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formulierung formuliert werden.

Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 90% Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein Silikon-Öl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglycol, Glycerin und Sorbitol.

Für die erfindungsgemässen kosmetischen Zusammensetzungen kann jeder konventionell einsetzbare Emulgator

EP 0 775 698 A1

verwendet werden, wie z.B. einer oder mehrere ethoxylierte Ester von natürlichen Derivaten, wie z.B. polyethoxylierte Ester von hydrogeniertem Castor-Öl; oder ein Silikonöl-Emulgator wie z.B. Silikonpolyol; eine gegebenenfalls ethoxylierte Fettsäureseife; ein ethoxylierter Fettalkohol; ein gegebenenfalls ethoxylierter Sorbitanester; eine ethoxylierte Fettsäure; oder ein ethoxyliertes Glycerid.

Die kosmetischen Zusammensetzungen können auch weitere Komponenten wie z.B. Emollients, Emulsionsstabilisatoren, Haut-Feuchthaltemittel, Hautbräunungsbeschleuniger, Verdickungsmittel wie z.B. Xanthan, Feuchtigkeit-Retentionsmittel wie z.B. Glycerin, Konservierungsmittel, Duft- und Farbstoffe enthalten.

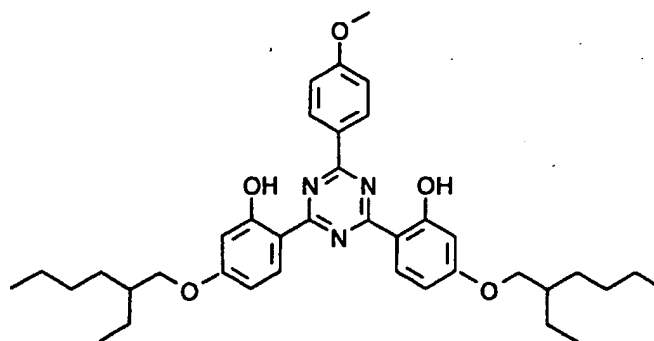
Die erfindungsgemässen kosmetischen Formulierungen zeichnen sich durch exzellenten Schutz der menschlichen Haut gegen den schädigenden Einfluss von Sonnenlicht aus.

In den folgenden Beispielen beziehen sich die Prozentsätze auf das Gewicht. Die Mengen beziehen sich bei den eingesetzten Bis-Resorcinyli-Triazinverbindungen auf die Reinsubstanz.

Herstellungsbeispiele der neuen Verbindungen:

Beispiel 1: 2,4-Bis-[[4-(2-ethyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin

(101)



a) Grignard-Reaktion: In einem 500 ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 7,3g (0,3 Mol) Magnesiumspäne und einige Körner Iod in 60ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) vorgelegt. Unter trockenem Schutzgas (Stickstoff) werden 56,1g (0,3 Mol) 4-Bromanisol, gelöst in 100ml THF bei 60°C langsam zugetropft. Nach dem vollständigen Auflösen der Mg-Späne wird 90 Minuten bei 60°C nachgerührt. Anschließend tropft man die Grignard-Lösung bei 5°C innert 60 Minuten unter Stickstoff in eine Lösung von 55,3g (0,3 Mol) Cyanurchlorid in 150ml THF. Man dampft bei Raumtemperatur zur Trockene ein, lässt in 500ml verd. Salzsäure einlaufen und extrahiert mit 300ml Methylenchlorid. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der halb feste Rückstand mit wenig Isopropanol verrieben und abgesaugt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Toluol/Hexan (1/1). Man erhält 62,8g (82% d.Th.) 6-(4-Methoxyphenyl)-2,4-dichlor-1,3,5-triazin (Smp.: 131-134°C).

b) Friedel-Crafts-Acylierung: In einem 750ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 43,5g (0,17 Mol) 6-(4-Methoxyphenyl)-2,4-dichlor-1,3,5-triazin und 37,5g (0,34 Mol) Resorcin in einer Mischung aus 150ml Xylol (Isomerengemisch) und 150ml Sulfolan vorgelegt. Bei 60-65°C trägt man langsam 52,1g (0,39 Mol) Aluminiumchlorid ein und rührt, bis die HCl-Entwicklung beendet ist (ca. 4 Stunden). Man lässt die warme Reaktionslösung unter Rühren in 750ml Methanol/350ml verd. Salzsäure einlaufen, saugt ab und wäscht mit Wasser neutral. Die Trocknung erfolgt bei 100°C im Vakuum. Man erhält 61,1g (89,1% d.Th.) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin als gelbes Pulver.

c) Alkylierung: In einem 500ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 20,2g (0,05 Mol) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin zusammen mit 200ml Methylcellosolve (Merck®) und 8,8g (0,11 Mol) 50%-ige Natronlauge vorgelegt. Man rührt 30 Minuten lang bei 80°C und tropft bei derselben Temperatur 23,2g (0,12 Mol) 3-Brommethyl-heptan, gelöst in 25ml Methylcellosolve, langsam zu. Die Alkylierung lässt sich dünnschichtchromatographisch verfolgen. Nach 8 Stunden Reaktion bei 112-114°C kann das Edukt nicht mehr nachgewiesen werden. Man dampft zur Trockene ein, nimmt in 100ml Toluol/Hexan (7 vol./3 vol.) auf und filtriert vom Ungelösten ab. Zur Reinigung wird über Kieselgel (Säule: Ø=5cm, l=60cm) chromatographiert. Man erhält die Verbindung der Formel (101) als zähes, leicht gelbes Harz, welches nach einigen Wochen auskristallisiert. Ausbeute: 24,6g (78,4% d.Th.). Die Kristallisation kann durch Zugabe von Impfkristallen beschleunigt werden.

EP 0 775 698 A1

nigt werden.

Eigenschaften:

schwach gelbe Kristalle, Smp.: 83-85°C

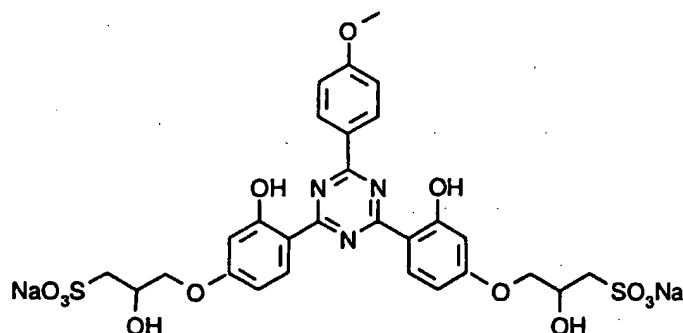
UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 343\text{nm}$, $\lambda_{\max} = 47\ 000\ \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: δ [ppm, CDCl_3] = 0.8-1.0 (m, 12H, $-\text{CH}_3$), 1.2-1.8 (m, 18H, $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}-$), 3.8-3.9 (d, s, 7H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ und $-\text{O}-\text{CH}_3$), 6.4-8.6 (10H, Aromaten), 13.2-13.6 (s, 2H, $-\text{OH}$)

Beispiel 2: Man verfährt wie in Beispiel 1c) beschrieben, mit dem Unterschied, dass man für die Alkylierung anstelle von 3-Brommethylheptan 17,8 g 3-Chloromethylheptan, gelöst in 25ml DMF verwendet.

Beispiel 3: 2,4-Bis-[[4-(3-sulfonato-2-hydroxy-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin Na-Salz

(102)



Die Herstellung erfolgt durch Alkylierung von 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (vgl. Beispiel 1b) mit 1-Chlor-2-propanol-3-sulfonsäure-Na-Salz ("Hoffmann-Säure").

In einem 500ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 8,1g (0,02 Mol) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin zusammen mit 100ml Methylcellosolve (Merck®) und 3,36g (0,04 Mol) 50%-ige Natronlauge vorgelegt. Man rührt 30 Minuten lang bei 80°C und gibt bei derselben Temperatur 9,44g (0,048 Mol) Hoffmann-Säure in kleinen Portionen zu. Die Alkylierung lässt sich dünnschichtchromatographisch verfolgen. Nach 18 Stunden Reaktion bei 102-103°C kann das Edukt nicht mehr nachgewiesen werden. Man stellt mit wenigen Tropfen 2N Natronlauge schwach alkalisch und lässt die Reaktionslösung bei 60°C in 50ml Aceton einlaufen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit Aceton gewaschen. Die Trocknung erfolgt bei 100°C im Vakuum. Ausbeute: 10,8g (74,6% d.Th.) gelbes, stark hygroskopisches Pulver.

Eigenschaften

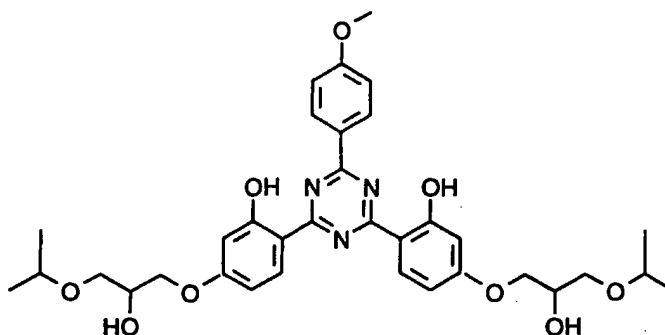
UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 324-333\text{nm}$, $\lambda_{\max} \approx 40\ 000\ \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (Wasser)

Die Struktur steht im Einklang mit der Elementaranalyse und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

EP 0 775 698 A1

Beispiel 4: 2,4-Bis-[[4-(3-(2-propyloxy)-2-hydroxy-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin

(103)



Die Herstellung erfolgt durch säurekatalysierte Addition von Isopropyl-glycidylether an 2,4-Bis-(2,4-dihydroxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (vgl. Beispiel 1b).

In einem 250ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 8,1g (0,02 Mol) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin zusammen mit 5,1g (0,044 Mol) 2,3-Epoxypropylisopropylether und 0,7g Ethyltriphenylphosphoniumbromid in 80ml Xylol/20ml Dimethylformamid vorgelegt. Man erwärmt auf Rückflusstemperatur (130-132°C). Nach 14 Stunden Reaktionszeit ist die Umsetzung beendet (Dünnschichtchromatogramm). Man dampft zur Trockene ein, löst den Rückstand in 50ml Toluol/Aceton (75 vol./25 vol.) und chromatographiert über Kieselgel (Säule: Ø=4cm, L=40cm). Man erhält die Verbindung der Formel (103) als zähes, leicht gelbes Harz, welches nach einigen Wochen auskristallisiert. Ausbeute: 7,9g (62,2% d.Th.). Die Kristallisation kann durch Zugabe von Impfkristallen beschleunigt werden.

Eigenschaften

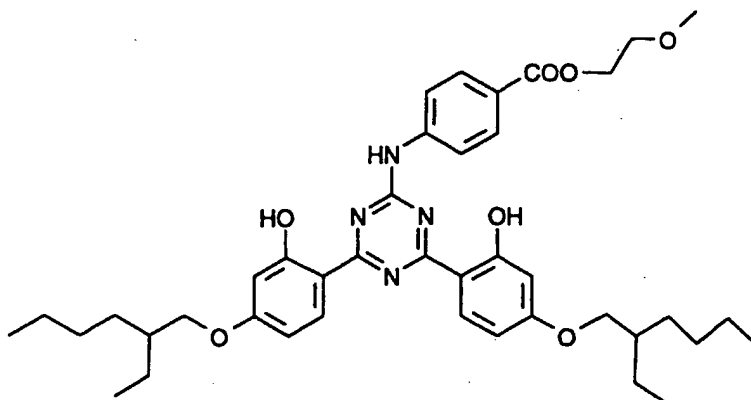
schwach gelbe Kristalle, Smp.: 95-98°C

UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 341\text{nm}$, $\lambda_{\max} = 50\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: δ [ppm, CDCl_3] = 1,2-1,3 (d, 12H, $-\text{CH}_3$), 3,6-3,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ und $-\text{O}-\text{CH}-$), 3,9 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 4,1-4,3 (m, 6H, $\text{Ph}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-$), 6,4-8,6 (10H, Aromaten), 13,2-13,6 (s, 2H, $\text{Ph}-\text{OH}$)

Beispiel 5: 2,4-Bis-[[4-(2-ethyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-[4-(2-methoxyethyl-carboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin

(104)



a) 2,4-Dichlor-6-[4-(ethylcarboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin: In einem 2l Planschliffreaktor mit Rührer, Innenthermometer, Tropftrichter, pH-Elektrode und Dosierpipette (Dosiergerät gekoppelt mit pH-Messgerät) werden 92,2g (0,5 Mol) Cyanurchlorid in 750ml Aceton klar gelöst und auf 0-5°C abgekühlt. Man fügt 75ml dest. Wasser hinzu und tropft zur dicken Suspension innert 45 Minuten 82,6g (0,5 Mol) 4-Amino-benzoesäure-ethylester, gelöst in

EP 0 775 698 A1

150ml Aceton, zu. Während der Zugabe wird der pH-Wert durch automatisches Zudosieren von 30%-iger NaOH konstant bei pH=4,0-4,5; die Reaktionstemperatur durch Kühlung (Eis-/Kochsalz) zwischen 0-5°C gehalten. Anschließend lässt man den Ansatz ohne Kühlung 3 Stunden rühren, wobei die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigt. Man saugt ab, wäscht mit mehreren Portionen Wasser und Aceton und trocknet bei 80°C im Vakuum.

Ausbeute: 132,5g (84,6% d.Th.).

Eigenschaften:

beiges Pulver mit Smp.: 286-287°C (Zersetzung).

Die Werte der Elementaranalyse (C, H, N, Cl) stehen im Einklang mit der Summenformel $C_{12}H_{10}Cl_2N_4O_2$.

b) Friedel-Crafts-Acylierung: In einem 1,5l Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden bei Raumtemperatur 125,3g (0,4 Mol) 2,4-Dichlor-6-[4-(ethylcarboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin in 500ml Nitrobenzol suspendiert. Man gibt innert 1 Minute 117,3g (0,88 Mol) Aluminiumchlorid (z. Synth., Merck) hinzu, wobei die Temperatur auf 48°C ansteigt. Nun tropft man bei dieser Temperatur innert 2 Stunden eine Lösung von 105,7g (0,96 Mol) Resorcin in 160ml Sulfolan zu und rührt weitere 4 Stunden. Die klare, rotbraune Lösung (72°C) wird auf 50°C abgekühlt und zur Hydrolyse des Friedel-Crafts-Komplexes in eine Mischung von 1500ml Methanol, 150ml konz. HCl und 150ml Wasser gerührt. Man lässt über Nacht stehen und saugt ab. Zur Reinigung wird der Niederschlag zweimal in 1500ml Aceton/300ml Wasser bei 50°C verrührt, mit Aceton/Wasser neutral gewaschen und bei 100°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 136,5g 2,4-Bis-(2,4-dihydroxyphenyl)-6-[4-(ethylcarboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin (74,1% d.Th.).

Eigenschaften:

gelbes Pulver mit Smp. > 300°C

Die Werte der Elementaranalyse (C, H, N, O) stehen im Einklang mit der Summenformel $C_{24}H_{20}Cl_2N_4O_6$.

c) Alkylierung / Umesterung: In einem 250ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 11,5g (0,025 Mol) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-[4-(ethyl-carboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin zusammen mit 100ml Methylcellosolve (Merck®) und 7,0g (0,05 Mol) 30%-ige Natronlauge vorgelegt. Man rührt 30 Minuten lang bei 80°C und tropft bei derselben Temperatur 12,6g (0,065 Mol) 3-Brommethyl-heptan, gelöst in 10ml Methylcellosolve, langsam zu. Die Alkylierung/Umesterung lässt sich dünnschichtchromatographisch verfolgen. Nach 5 Stunden Reaktion bei 102-103°C kann das Edukt nicht mehr nachgewiesen werden. Man dampft zur Trockene ein, nimmt in 20ml Toluol/Essigester (3 vol./1 vol.) auf und filtriert vom Ungelösten ab. Zur Reinigung wird über Kieselgel (Säule: Ø=5cm, l=60cm) chromatographiert. Man erhält die Verbindung der Formel (104) als schwach gelbe, kristalline Substanz. Ausbeute: 1,8g (10,5% d.Th.).

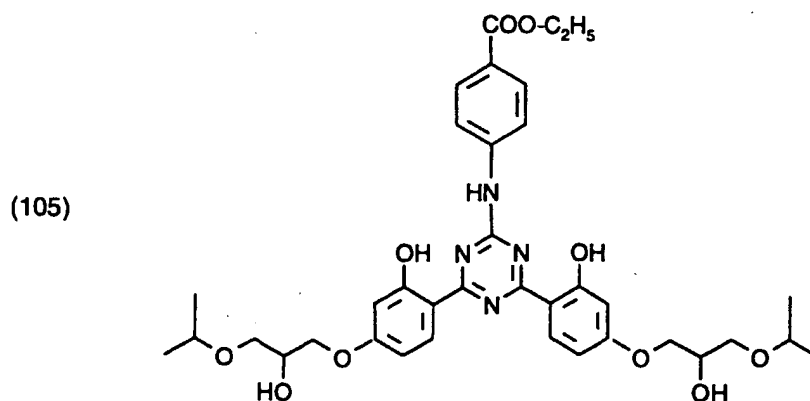
Eigenschaften:

Schmelzpunkt: 165-166°C

UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 334\text{nm}$, $\lambda_{\max} = 52\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (Ethanol)

Die Struktur steht im Einklang mit Elementaranalyse und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

Beispiel 6: 2,4-Bis-[[4-(3-(2-propyloxy)-2-hydroxy-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-[4-ethyl-carboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin



Die Herstellung erfolgt durch säurekatalysierte Addition von Isopropyl-glycidylether an 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-[4-(ethylcarboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin (vgl. Beispiel 4b)).

EP 0 775 698 A1

In einem 250ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 13,8g (0,03 Mol) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-[4-(ethylcarboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin zusammen mit 7,7g (0,066 Mol) 2,3-Epoxypropyl-isopropylether und 1,0g Ethyltriphenylphosphoniumbromid in 140ml Xylol vorgelegt. Man erwärmt auf Rückflusstemperatur (130-132°C). Nach 20 Stunden Reaktionszeit ist die Umsetzung beendet (Dünnschichtchromatogramm). Man dampft zur Trockene ein, löst den Rückstand in 80ml Methylenchlorid/Methanol (95 vol./5 vol.) und chromatographiert über Kieselgel (Säule: Ø=5cm, l=45cm). Man erhält die Verbindung der Formel (105) als zähes, leicht gelbes Harz, welches nach Verrühren mit Hexan auskristallisiert. Ausbeute: 7,3g (35,1% d.Th.).

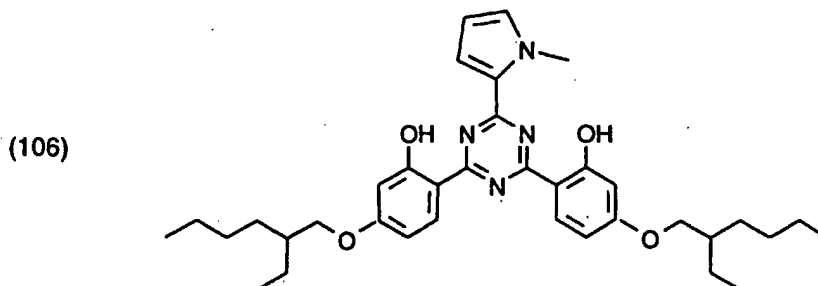
Eigenschaften:

schwach gelbe Kristalle, Schmelzpunkt: 175-177°C

UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 334\text{nm}$, $\lambda_{\max} = 47\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (Ethanol)

H-NMR-Spektrum: stimmt mit der vorgeschlagenen Struktur überein

Beispiel 7: 2,4-Bis-[4-(2-ethyl-hexyloxy)-2-hydroxy-phenyl]-6-(1-methylpyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin



a) 2,4-Dichlor-6-(1-methylpyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin: In einem 500ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 46,1g (0,25 Mol) Cyanurchlorid in 200ml Toluol vorgelegt und langsam mit 21,1g (0,26 Mol) 1-Methyl-pyrrol versetzt. Man erwärmt auf Rückflusstemperatur (110-114°C) und rührt den Ansatz 6 Stunden, bis die Entwicklung von HCl beendet ist. Nach dem Erkalten wird zunächst mit verd. Sodalösung, danach mit Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft zur Trockene ein und verrührt den Rückstand in 750ml n-Hexan. Die Kristalle werden abgesaugt und bei 60°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 23,0g (40,2% d.Th.).

Eigenschaften:

leicht braune Kristalle; Smp.: 155-156°C.

b) Friedel-Crafts-Acylierung: In einem 500ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 22,9g (0,1 Mol) 2,4-Dichlor-6-(1-methylpyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin und 24,2g (0,22 Mol) Resorcin in 200ml Xylol (Isomerengemisch) vorgelegt. Bei 45-50°C trägt man langsam 29,3g (0,22 Mol) Aluminiumchlorid ein und rührt bei 80-83°C, bis die HCl-Entwicklung beendet ist (ca. 2 Stunden). Man lässt die warme Reaktionslösung unter Rühren in verdünnter Salzsäure einlaufen, saugt ab und wäscht mit Aceton/Wasser neutral. Die Trocknung erfolgt bei 100°C im Vakuum. Man erhält 30,5g (81,0% d.Th.) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-(1-methylpyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin als gelbes Pulver (Smp. > 300°C). Die Struktur steht im Einklang mit dem ¹H-NMR-Spektrum.

c) Alkylierung: In einem 250ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 7,53g (0,02 Mol) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-(1-methylpyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin zusammen mit 80ml Methylcellosolve (Merck®) und 5,6g (0,04 Mol) 30%-ige Natronlauge bei Raumtemperatur vorgelegt. Man rührt 30 Minuten lang bei 80°C und tropft bei derselben Temperatur 9,5g (0,048 Mol) 3-Brommethyl-heptan, gelöst in 25ml Methylcellosolve, langsam zu. Die Alkylierung lässt sich dünnsschichtchromatographisch verfolgen. Nach 6 Stunden Reaktion bei 110-112°C kann das Edukt nicht mehr nachgewiesen werden. Man dampft zur Trockene ein, nimmt in 100ml Toluol/ Aceton (7 vol./3 vol.) auf und filtriert vom Ungelösten ab. Zur Reinigung wird über Kieselgel (Säule: Ø9=5cm, l=60cm) chromatographiert. Man erhält die Verbindung der Formel (106) als zähes, leicht gelbes Harz, welches nach einiger Zeit auskristallisiert. Ausbeute: 5,8g (48,3% d.Th.). Die Kristallisation kann durch Zugabe von Impfkristallen beschleunigt werden.

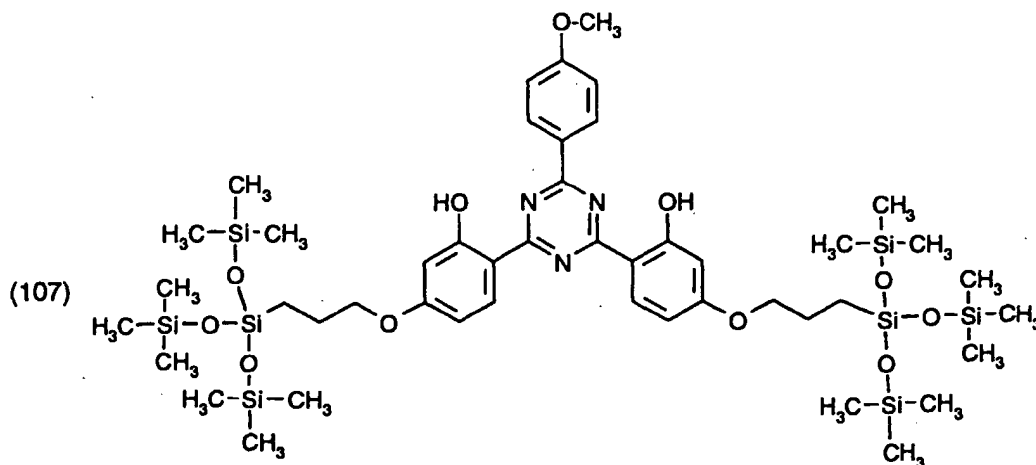
Eigenschaften: schwach gelbe Kristalle; Smp.: 95-96°C

UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 349\text{nm}$, $\lambda_{\max} = 71\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (Ethanol)

EP 0 775 698 A1

¹H-NMR-Spektrum: δ [ppm, CDCl₃] = 0,8-1,0 (m, 12H, -CH₃), 1,2-1,8 (m, 18H, -CH₂- und -CH-), 3,8-3,9 (d, 4H, -O-CH₂-), 4,15 (s, 3H, N-CH₃), 6,4-8,6 (9H, Aromaten), 13,5 (s, 2H, -OH)

Beispiel 8: 2,4-Bis-[[4-tris(trimethylsiloxy)propyloxy]-2-hydroxy-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin



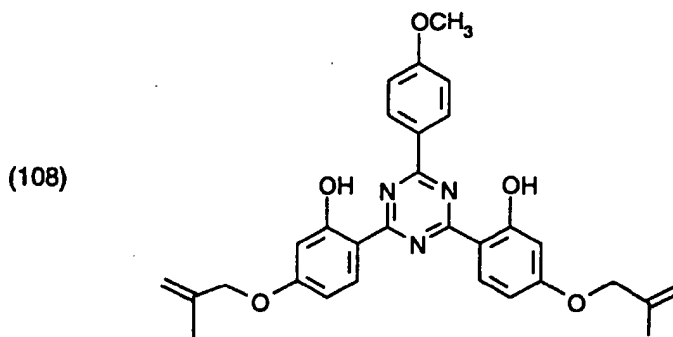
In einem 50ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer werden 100mg (0,248mmol) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin mit 5ml Dimethylformamid und 69,2mg (0,496 mmol) Kaliumcarbonat vorgelegt. Die gelbe Suspension wird auf 80°C erwärmt und 1 Stunde ausgerührt. Bei der gleichen Temperatur werden 1,91g (0,496 mmol) 3-Chloro-propyl-tris-(trimethyl-siloxy)silan langsam hinzugegeben. Man lässt mehrere Stunden bei 80°C rühren und verfolgt den Umsatz dünnsschichtchromatographisch (DC-Laufmittel: Toluol/Essigester 7:3). Nach 5 Stunden ist kein weiterer Umsatz mehr festzustellen. Zur Aufarbeitung engt man die Lösung ein und reinigt säulenchromatographisch (50g Kieselgel, Laufmittel Toluol/Essigester 10:1v/v).

Ausbeute: 14 mg (5,2 %), farbloses Öl.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 0-2.5 (jeweils m, 62H, Si-CH₃, Si-(CH₂)₂), 3.5-3.8 (2 x m, jeweils 2H, OCH₂-), 3.9 (s, 3H, -OCH₃), 6.4 - 8.2 (m, 10 H, Aromaten), 13.4 - 13.5 (s, breit, 2H, OH)

C₄₆H₈₁N₃O₁₁Si₈ (1076,86)

Beispiel 9: 2,4-Bis-[[4-(2"-methylpropenyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin



In einem 1l Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Kühler und Innenthermometer löst man 23g (0,057mol) 2,4-Bis-(2,4-dihydroxy-phenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin in 450ml Dimethylformamid. In diese gelbe Lösung trägt man 15,92g (0,114 mol) in einem Mörser feingeriebenes Kaliumcarbonat ein. Die Lösung wird innerhalb einer Stunde auf 100°C Innentemperatur erwärmt. Zu der erhaltenen rötlichen Lösung werden innerhalb von 15 Minuten 10,33g (0,114 mol) Methallylchlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird ca. 2,5 Stunden bei 100°C und 8 Stunden bei Raumtemperatur ausgerührt. Der Umsatz wird dünnsschichtchromatographisch verfolgt (DC-Laufmittel Toluol/Essigester 10:

EP 0 775 698 A1

1). Das Edukt verschwindet vollständig.

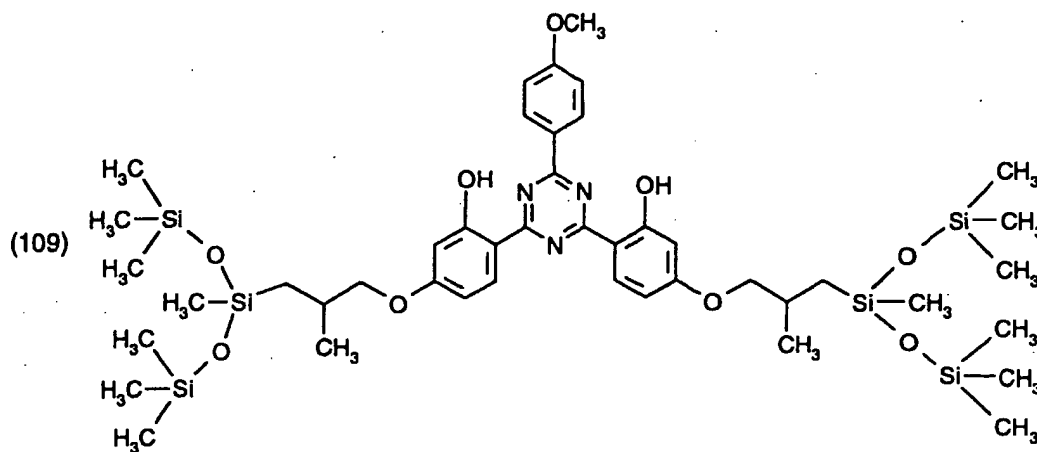
Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung über ein Papierfilter filtriert und der Rückstand mit wenig Toluol gewaschen. Das Filtrat wird mit der gleichen Menge Toluol versetzt und eingeeengt. Man erhält 37g Rohprodukt, das säulenchromatographisch getrennt wird (2 kg Kieselgel, Laufmittel: ca. 9 l Toluol/Essigester 25:1, danach 8 l Toluol/Essigester 10:1, v/v). Neben dem gewünschten disubstituierten Methallylderivat können als NebenkompONENTEN auch die mono- bzw. trisubstituierten Derivate isoliert werden.

Ausbeute: 4,77 g (16 %), gelber amorpher Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm): 1.9 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 3.5 - 3.8 (2 x m, jeweils 2 H, OCH_2-), 3.9 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.3 - 4.4 (s, 4H, $-\text{OCH}_2$), 5.0 - 5.2 (2 x s, $\text{CH}_2=$), 6.4 - 8.2 (m, 10 H, Aromaten, 13.4 - 13.5 (s, breit, 2H, OH)

$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (511,56), korrekte Elementaranalyse

Beispiel 10: 2,4-Bis-[[4-(1',1',1',3',5',5',5'-Heptamethyltrisiloxy-2"-methyl-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin



Die Herstellung erfolgt unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss in einer Argonatmosphäre. In einem ausgeheizten und im Argonstrom abgekühlten 1l Mehrhalskolben werden 12g (23,46 mmol) 2,4-Bis-[[4-(2"-methylpropyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (aus Beispiel 9) in 600ml absolutem Toluol (über Molsieb 4 Å getrocknet) klar gelöst. Zu dieser Lösung gibt man vorsichtig etwa 4,5ml Katalysatorlösung (Platin-Divinyl-tetramethyldisiloxan-Komplex, ABCR PC 072, Gehalt 20 mg/10ml, entspricht 500 ppm Katalysator/Molequivalent Edukt), anschliessend werden langsam innerhalb von 5 Stunden 10,42g (46,92 mmol) 1,1,1,3,5,5,5-Heptamethyl-trisiloxan (Fluka) zuge tropft. Die gelbe klare Lösung wird 2 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach 2 Stunden Reaktionsdauer ist das Edukt verschwunden und ein neues Hauptprodukt entstanden (DC-Laufmittel: n-Hexan/Essigester 15:1). Die Reaktionslösung wird eingeeengt. Man erhält 23,5g Rohprodukt, das säulenchromatographisch aufgereinigt wird (900g Kieselgel, Laufmittel n-Hexan/Essigester 15:1 v/v). Die vereinigten Fraktionen werden eingeeengt, getrocknet, in 300ml Dioxan aufgenommen, über Hyflo filtriert und gefriergetrocknet. Das Lyophilisat wird bei 40-50°C 2 Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10,3 g (46 %), gelbliches hochviskoses Öl.

UV-Spektrum: λ_{max} = 356 nm, λ_{max} = 47120 (n-Hexan)

$^1\text{H NMR}$ -Spektrum (CDCl_3): δ (ppm): 0 - 0.2 (m, 42H, Si-CH_3), 0.3, 0.6 (m, jeweils 2H, Si-CH_2), 1.0 (d, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 2.0 (m, 2H, CH-CH_3), 3.5 - 3.8 (2 x m, jeweils 2 H, OCH_2-), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 6.4 - 8.2 (m, 10 H, Aromaten, 13.4 - 13.5 (s, breit, 2H, OH)

$\text{C}_{44}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}_6$ (956,58)

M^+ (EI): 957 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

Elementaranalyse:			
	C	H	N
berechnet	55,25%	7,69%	17,6%
gefunden	55,18%	7,78%	17,2%

EP 0 775 698 A1

ApplikationsbeispieleAnwendungsbeispiele für kosmetischen Lichtschutz

5 Die Lichtschutzfaktoren wurden bestimmt gemäss der Methode von Diffey und Robson, J. Soc. Cosmet. Chem. 40, 127 - 133 (1989) mit einem SPF-Analysator (Optometrix, SPF 290).

Zur Bestimmung der Photostabilitäten werden die Filtersubstanzen in Ethanol gelöst ($c = 1 \cdot 10^{-5} - 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) und in einer Quartz-Küvette unter Rühren mit einer Metallhalogenidlampe (Macam) bestrahlt ($I_{UVB} = 0,4 - 8,0 \text{ mW/cm}^2$). Zur Umrechnung auf das Sonnenspektrum (CIE D65-Normtageslicht, normiert auf $I_{UVB} = 0,127 \text{ mW/cm}^2$) wird das Integral über die Produkte der wellenlängenaufgelösten Lampenintensität mit den entsprechenden Absorptionswerten des jeweiligen UV-Absorbers zwischen 290 und 400 nm berechnet und durch das Integral über die Produkte der D65-Lichtintensitäten mit den entsprechenden Absorptionswerten des jeweiligen UV-Absorbers im Bereich zwischen 290 und 400 nm dividiert. Mit diesem Faktor wird die Halbwertszeit für den Abbau unter Bestrahlung mit der Metallhalogenidlampe multipliziert, um die entsprechende Halbwertszeit unter Sonneneinstrahlung zu erhalten. Die Halbwertszeit für den Photoabbau unter Lampeneinstrahlung wird über UV-spektroskopische Messung der Extinktion bei der Wellenlänge der Maximalabsorption und anschliessenden Exponentialfit bestimmt. Mit dem beschriebenen Verfahren erhält man also die Halbwertszeiten für den Photoabbau im D65-Licht.

Beispiel 11: o/w-Emulsion mit der Verbindungen der Formeln (101), (103) und (106)

(A):	
Triazin-UV-Absorber	3 g
Sesamöl	10 g
Glycerylstearat	4 g
Stearinsäure	1 g
Cetylalkohol	0,5 g
Polysorbat 20	0,2 g

(B):	
Propylenglykol	4 g
Propylparaben	0,05 g
Methylparaben	0,15
Triethanolamin	0,1 g
Carbomer 934	0,1 g
Wasser	ad 100 ml

Herstellung der EmulsionPhase (A):

45 Zunächst wird der UV-Absorber in Sesamöl gelöst. Die anderen Komponenten von (A) werden dazugegeben und zusammengeschmolzen.

Phase (B):

50 Propylparaben und Methylparaben werden im Propylenglykol gelöst. Danach werden 60ml Wasser zugegeben, auf 70°C erhitzt und Carbomer 934 darin emulgiert.

Emulsion:

(A) wird langsam unter starkem mechanischem Energieeintrag zu B gegeben. Das Volumen wird durch Zugabe von Wasser auf 100 ml eingestellt.

55 Die ermittelten Sonnenschutzfaktoren und Photostabilitäten sind aus Tabelle 1 zu entnehmen.

EP 0 775 698 A1

Tabelle 1:

	Konzentration	Sonnenschutzfaktor*)	Photostabilität*) [h]
Verbindung der Formel (101)	3%	9,1	1500
Verbindung der Formel (103)	3%	9,6	1500
Verbindung der Formel (106)	3%	6,2	360

*) nach Diffey und Robson

**) als Halbwertszeit des Photoabbaus im D65-Licht in ethanolischer Lösung

Der Sonnenschutzfaktor kann mit der UV-Absorber-Konzentration variiert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Wirksubstanzen eine hohe Photostabilität aufweisen und schon mit niedriger Konzentration ein guter Sonnenschutzfaktor erzielt werden kann.

Beispiel 12: w/o-Emulsion mit der Verbindung der Formel (102)

(A):	
Methylglucoseisostearat	3 g
Mineralöl	15 g
Octyloctanoat	5 g
PEG-45/Dodecylglycolcopolymer	1 g

(B):	
Triazin-UV-Absorber	3 g
Glycerin	3 g
Propylenglycol	3 g
Magnesiumsulfat	0,7 g
Deionisiertes Wasser	61,35 g

(C):	
Parfüm	0,3 g
Methyldibromoglutaritril und Phenoxyethanol	0,15 g

Die Phasen (A) und (B) werden zunächst separat bei 80°C hergestellt. Dann wird unter ständigem Energieeintrag (B) zu (A) gegeben und anschliessend für 3 min homogenisiert. Schliesslich wird (C) bei 35°C hinzugegeben.

Die ermittelten Sonnenschutzfaktoren und Photostabilitäten sind aus Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2:

	Konzentration	Sonnenschutzfaktor*)	Photostabilität*) [h]
Verbindung der Formel (102)	3%	5,6	6100

*) nach Diffey und Robson

**) als Halbwertszeit des Photoabbaus im D65-Licht in ethanolischer Lösung

Der Sonnenschutzfaktor kann mit der UV-Absorber-Konzentration variiert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Wirksubstanzen eine hohe Photostabilität aufweisen und schon mit niedriger Konzentration ein guter Sonnenschutzfaktor erzielt werden kann.

EP 0 775 698 A1

Beispiel 13: Suspensionen von Verbindungen der Formeln (104) und (105)

Triazin-UV-Absorber	3 g
C ₈ -C ₁₂ -Fettalkoholpolyglucoside	2,4 g
Kochsalz	1 g
Xanthangummi	0,5 g
Bronopol	0,1 g
Deionisiertes Wasser	93 g

Herstellung der Formulierung

40 g des UV-Absorbers, 20 g des Fettalkoholpolyglucosids und 40 g Wasser werden gemischt und mit einer Kugelmühle (Drais) gemahlen, so daß die Teilchengröße kleiner 1µm wird. Ausgehend von dieser Paste werden die anderen Komponenten der obigen Rezeptur entsprechend zugemischt.

Die ermittelten Sonnenschutzfaktoren und Photostabilitäten sind aus Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3:

	Konzentration	Sonnenschutzfaktor*)	Photostabilität*) [h]
Verbindung der Formel (104)	3%	9,4	250
Verbindung der Formel (105)	3%	5,1	270

*) nach Diffey und Robson

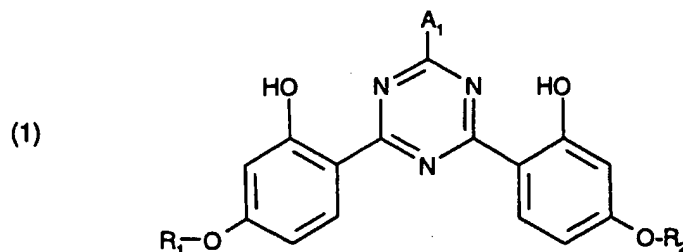
**) als Halbwertszeit des Photoabbaus im D65-Licht in ethanolischer Lösung

Der Sonnenschutzfaktor kann über die UV-Absorber-Konzentration variiert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Wirksubstanzen eine hohe Photostabilität aufweisen und schon mit niedriger Konzentration ein guter Sonnenschutzfaktor erzielt werden kann.

Patentansprüche

1. Bis-Resorcinyl-Triazine der Formel

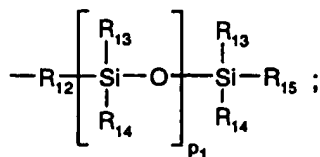


worin

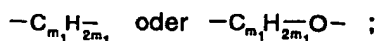
R₁ und R₂, unabhängig voneinander, C₃-C₁₈-Alkyl; C₂-C₁₈-Alkenyl; einen Rest der Formel -CH₂-CH(-OH)-CH₂-O-T₁; oder

R₁ und R₂ einen Rest der Formel (4a)

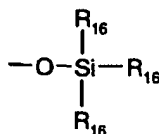
EP 0 775 698 A1



R_{12} die direkte Bindung; einen geradkettigen oder verzweigten $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylrest oder einen Rest der Formel



R_{13} , R_{14} und R_{15} , unabhängig voneinander, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl; $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkoxy; oder einen Rest der Formel

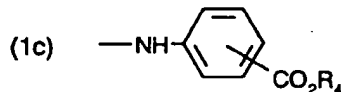
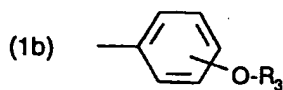


R_{16} $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkyl;

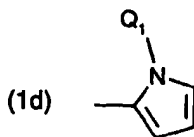
m_1 und m_3 , unabhängig voneinander, 1 bis 4;

p_1 0 oder eine Zahl von 1 bis 5;

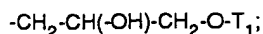
A_1 einen Rest der Formel



oder der Formel



R_3 Wasserstoff; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{---(CH}_2\text{CHR}_5\text{---O)}_{n_1}\text{---R}_4$, oder einen Rest der Formel



R_4 Wasserstoff; M; $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkyl; oder einen Rest der Formel $\text{---(CH}_2\text{)}_{m_2}\text{---O---T}_1$;

R_5 Wasserstoff; oder Methyl;

T_1 Wasserstoff; oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl;

Q_1 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl;

M ein Metallkation;

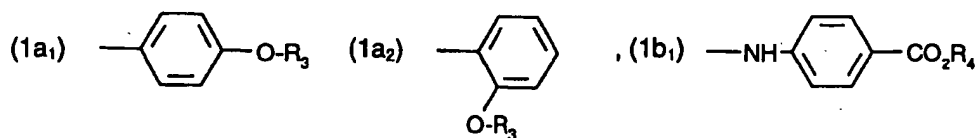
m_2 1 bis 4; und

EP 0 775 698 A1

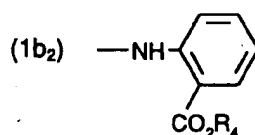
n_1 1-16;

bedeuten.

2. Bis-Resorciny-Triazine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A_1 einen Rest der Formel

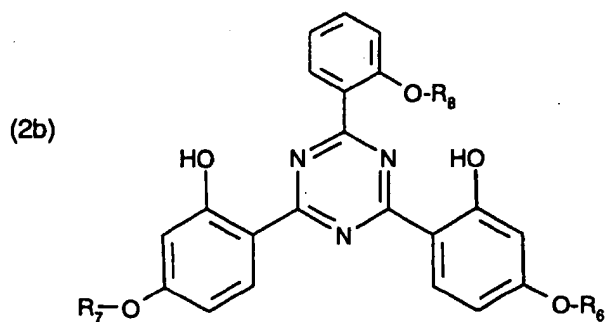
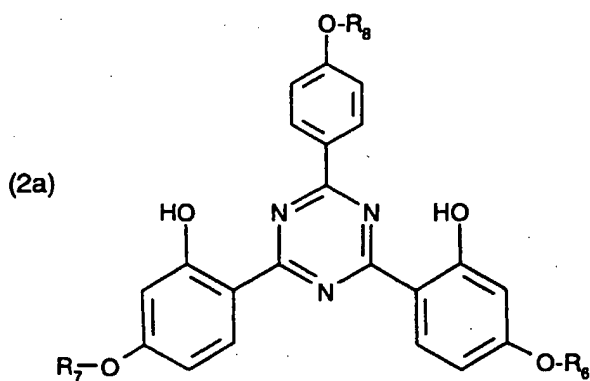


oder



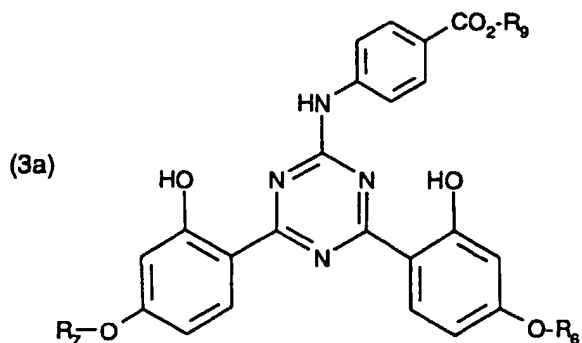
worin R_3 und R_4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutungen haben.

3. Bis-Resorciny-Triazine nach Anspruch 1 oder 2 der Formel

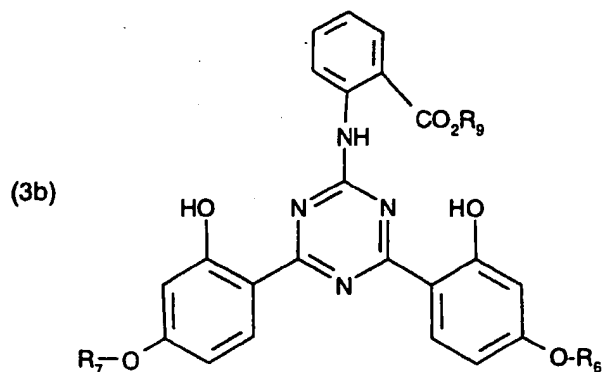


der Formel

EP 0 775 698 A1

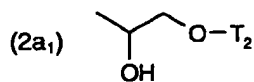


oder der Formel

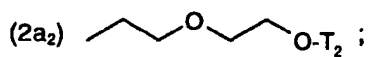


worin

R_6 und R_7 , unabhängig voneinander, C_3 - C_{18} -Alkyl; oder $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$;
 R_8 C_1 - C_{10} -Alkyl oder einen Rest der Formel



oder der Formel



R_9 Wasserstoff; M; C_1 - C_5 -Alkyl; oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_m-O-T_2$;
 T_1 und T_2 , unabhängig voneinander, Wasserstoff; oder C_1 - C_5 -Alkyl; und
 m 1 bis 4;

bedeuten.

4. Bis-Resorciny-Triazine nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (2a)

EP 0 775 698 A1

und (2b),

R_6 und R_7 , unabhängig voneinander, C_3 - C_{18} -Alkyl oder $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$;
 R_8 C_1 - C_{10} -Alkyl; und
 T_1 Wasserstoff; oder C_1 - C_5 -Alkyl;

bedeuten.

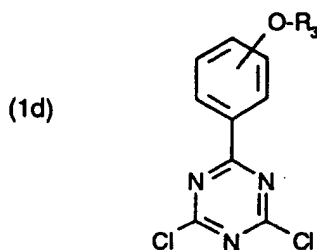
5. Bis-Resorciny-Triazine nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (3a) und (3b)

R_6 und R_7 , unabhängig voneinander, C_3 - C_{18} -Alkyl oder $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$; und
 T_1 Wasserstoff; oder C_1 - C_5 -Alkyl

bedeuten.

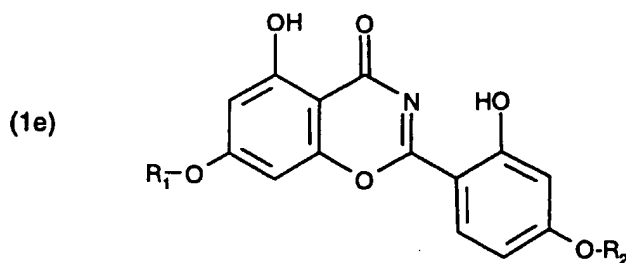
6. Bis-Resorciny-Triazine nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (2) oder (3) R_6 und R_7 die gleiche Bedeutung haben.

7. Verfahren zur Herstellung der Bis-Resorciny-Triazine der Formel (1), worin A_1 einen Rest der Formel (1a) und R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung haben, durch Umsetzung der entsprechenden Phenylmagnesiumbromidverbindung in einer Grignardreaktion mit Cyanurchlorid zur Dichlortriazinverbindung der Formel



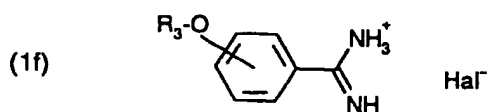
Einführung der Resorcingruppen durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, und Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen, je nach Bedeutung der Reste R_1 und R_2 , durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern.

8. Verfahren zur Herstellung der Bis-Resorciny-Triazine nach Anspruch 1 durch Umsetzung von phenylsubstituierten Benzoxazin-4-onen der Formel



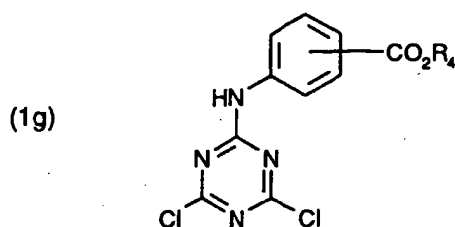
mit Benzamidinverbindungen der Formel

EP 0 775 698 A1



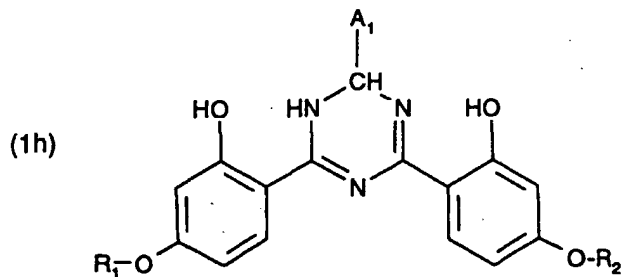
wobei R_1 , R_2 und R_3 die in Formel (1) angegebene Bedeutung haben.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1), wenn A_1 einen Rest der Formel (1b) und R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung haben durch Umsetzung der entsprechenden Aminobenzoesäureester mit Cyanurchlorid zur Dichlortriazinverbindung der Formel



Einführung der Resorcingruppen durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, und Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen, je nach Bedeutung der Reste R_1 und R_2 , durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern.

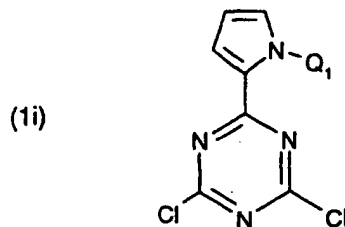
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1) durch Dehydrierung einer Dihydrotriazinverbindung der Formel



worin

R_1 , R_2 und A_1 die in Formel (1) angegebene Bedeutung haben.

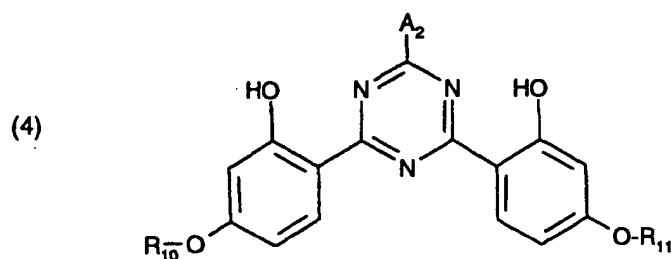
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1), wenn A_1 einen Rest der Formel (1c) und R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung haben durch selektive Umsetzung der entsprechenden N-Alkyl-Pyrrol mit Cyanurchlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion zur Dichlortriazinverbindung der Formel



EP 0 775 698 A1

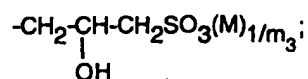
Einführung der Resorcingruppen durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, und Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen, je nach Bedeutung der Reste R_1 und R_2 , durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern, wobei Q_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

12. Verwendung der Bis-Resorciny-Triazine der Formel

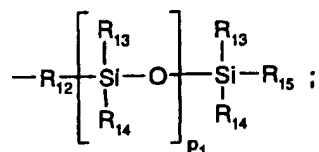


worin

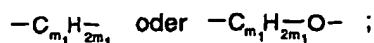
R_{10} und R_{11} , unabhängig voneinander, Wasserstoff; C_1 - C_{18} -Alkyl; C_2 - C_{18} -Alkenyl; einen Rest der Formel



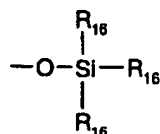
einen Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{T}_1$; oder einen Rest der Formel (4a)



R_{12} die direkte Bindung; geradkettiger oder verzweigter C_1 - C_4 -Alkylrest oder ein Rest der Formel



R_{13} , R_{14} und R_{15} , unabhängig voneinander, C_1 - C_{18} -Alkyl; C_1 - C_{18} -Alkoxy oder einen Rest der Formel



R_{16} C_1 - C_5 -Alkyl;

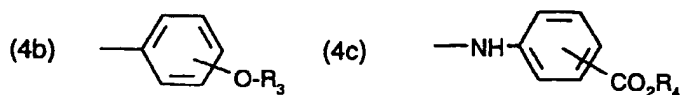
m_1 und m_3 unabhängig voneinander, 1 bis 4;

p_1 0 oder eine Zahl von 1 bis 5;

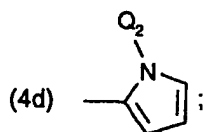
T_1 Wasserstoff; oder C_1 - C_8 -Alkyl;

EP 0 775 698 A1

A₂ einen Rest der Formel

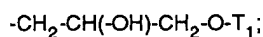


oder der Formel



worin

R₃ Wasserstoff; C₁-C₁₀-Alkyl, -(CH₂CHR₅-O)_n-R₄, oder einen Rest der Formel



R₄ Wasserstoff; M; C₁-C₅-Alkyl; oder einen Rest der Formel -(CH₂)_{m₂}-O-T₂;

R₅ Wasserstoff oder Methyl;

T₁ und T₂, unabhängig voneinander, Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl;

Q₂ C₁-C₁₈-Alkyl;

M ein Metallkation;

m₂ 1 oder 2;

und

n 1-16;

bedeuten, zum Schützen von menschlichen und tierischen Haaren und Haut vor der schädigenden Einwirkung von UV-Strahlung.

13. Kosmetisches Präparat, enthaltend mindestens eine oder mehrere Verbindungen der Formel (4) nach Anspruch 12 mit kosmetisch verträglichen Träger- oder Hilfsstoffen.

14. Präparat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass es weitere UV-Schutzstoffe enthält.

15. Präparat nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als weitere UV-Schutzstoffe Triazine, Oxanilide, Triazole, Vinylgruppen enthaltende Amide oder Zimtsäureamide enthält.

EP 0 775 698 A1



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 81 0796

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	GB 2 286 774 A (CIBA-GEIGY AG) * Ansprüche *	1,12,13	C07D251/24 A61K7/42 C07D251/22 C07D403/04 C07F7/08
A	DE 43 40 725 A (CIBA-GEIGY AG) * Seite 2-5 *	1	
A	EP 0 165 608 A (CIBA-GEIGY AG) * Seite 31, Verbindung 214; Ansprüche *	1	
A	US 4 826 978 A (CYRIL A. MIGDAL ET AL) * Spalte 1-2 *	1	
A	WO 94 18278 A (CIBA-GEIGY AG) * Ansprüche *	1	
A	EP 0 531 258 A (CIBA-GEIGY AG) * Ansprüche *	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Recherchenort DEN HAAG			Abschlußdatum der Recherche 4. Februar 1997
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			Prüfer Van Bijlen, H T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument

EPO FORM 150 (11.11.91) (P0400)